

Artigo de Revisão Bibliográfica
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Abel Salazar
Ano letivo 2015/2016

Dermatofibrossarcoma Protuberans, revisão da literatura a propósito de um caso clínico.

Rui Jorge Marques Duarte¹

Orientador: Dr.^a Maria Da Luz Ferreira Barroso²
Co-orientador: Prof. Dr. Vitor Manuel Correia Valente³
Co-orientador: Dr.^a Diana Costa Santos⁴

¹Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço electrónico: rui.jmduarte@gmail.com
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto
Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

²Assistente Hospitalar no Serviço de Cirurgia Plástica Reconstructiva Estética e Maxilo-Facial e Unidade de Microcirurgia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho; Docente do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.
Afiliação e Endereço: ICBAS e CHVNG – Rua Conceição Fernandes S/N 4434-502 Vila Nova de Gaia

³Assistente Hospitalar Sénior / Professor Associado Convidado do ICBAS/CHP
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto
Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

⁴Interna de Especialidade de Cirurgia Plástica Reconstructiva Estética e Maxilo-Facial e Unidade de Microcirurgia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho.
Afiliação e Endereço: CHVNG – Rua Conceição Fernandes S/N 4434-502 Vila Nova de Gaia

Resumo

Introdução: O Dermatofibrossarcoma Protuberans (DFSP) é um tumor dérmico raro, de baixo grau e localmente agressivo. Darier e Ferrand foram reconhecidos como os primeiros a descrever o DFSP como uma entidade nosológica independente em 1924. A epidemiologia do DFSP ainda não se encontra bem estudada por se tratar de um tumor raro.

Objetivos: Com este trabalho pretendeu-se realizar uma revisão bibliográfica sobre o dermatofibrossarcoma protuberans, no contexto de um caso clínico diagnosticado e tratado no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, como forma de explorar uma patologia pouco conhecida do médico generalista e cuja intervenção atempada pode ser uma mais valia para o doente.

Desenvolvimento: A origem do DFSP ainda é um assunto controverso, as várias hipóteses são fibroblástica, histiocítica ou neuroectodérmica. As suas características ultraestruturais, imunohistoquímicas e culturais contêm dados contraditórios. Este tumor apresenta uma expressão marcada (sensibilidade entre os 66.6 e os 100%) e difusa do CD34, assim como da Vimentina, mas é negativo para outros tipos de marcadores, como sejam as Citoqueratinas, a Desmina e Actina do Músculo Liso (AML), CD38 e a proteína S100. A variante Fibrossarcomatosa do DFSP (FS-DFSP) tem uma prevalência inferior à variante clássica, mas alguns autores que defendem a existência de áreas de FS em cerca de 3 a 20% de todos os casos de DFSP.

Conclusão: O seu potencial de crescimento e invasão juntamente com a dificuldade no seu diagnóstico, fazem do tratamento correto e atempado do DFSP, mais valias, especialmente nos casos de áreas sensíveis ou nos casos de transformação em sarcomas de alto grau. Este caso clínico ajudou a ilustrar que de acordo com as guidelines atuais, a característica fundamental do tratamento deverá ser a avaliação histológica de todos os limites da lesão, incluindo os profundos e superficiais. O diagnóstico molecular desempenhará um papel cada vez mais importante na avaliação e tratamento deste tipo de neoplasias. O conhecimento das causas exatas da resistência aos inibidores das cinases deverá ser encarada como uma prioridade, no sentido de conduzir ao desenvolvimento de novos esquemas terapêuticas.

Palavras-Chave: Dermatofibrossarcoma Protuberans; Imatinib; Terapia Cirúrgica; Caso Clínico; Revisão da Literatura

Abstract

Introduction: Dermatofibrosarcoma Protuberans is a rare, and low grade and locally aggressive tumour. Darier and Ferrand were the first to describe it as a new and independent pathologic entity back in 1924. Because we are dealing with a rare tumour, its epidemiology is still not well described.

Objectives: Our objective was to review the current knowledge while presenting a case of a patient treated at Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, as a way of learning about this generally unknown tumour and trying to motivate doctors and especially the general practitioners to diagnose and treat it as early as possible.

Development: There is still some controversy about the origin of DFSP, whether fibroblastic, histiocytic or neuro-ectodermic is still a matter of debate. There are some contradicting facts about its ultrastructural, immunohistochemical and cultural data. This tumour is heavily and diffusely positive for CD34 and Vimentin but is negative for other markers as Cytokeratins, Desmin and Smooth Muscle Actin (SMA), CD38 and S100. The Fibrosarcomatous change has a prevalence that is inferior to the classic DFSP but some authors state that between 3 and 20% of all DFSP have fibrosarcomatous areas.

Conclusion: Because of its growth, its invasive potential and the difficulty in its diagnosis, the early and correct treatment of DFSP are the mainstays for the survival, especially in cases where it is located in vital areas or has transformed into high-grade sarcomas. This clinical case illustrated, according to the current guidelines, how important it is to remove and analyse all the tumour's margins, including the superficial and deep ones. In the future, molecular analysis will assume an increasing importance in managing and treating these cases. Knowing the causes for the development of kinase-inhibitor's resistance should be looked as a priority that can lead to the discovery of new treatment options.

Key-words: Dermatofibrosarcoma Protuberans; Imatinib; Surgical therapy; Clinical case; Review of the literature;

Agradecimentos

À Dra. Maria Da Luz Ferreira Barroso agradeço a orientação a disponibilidade e o apoio em todas as fases da elaboração desta dissertação.

Ao Dr. Vítor Manuel Correia Valente e à Dr.^a Diana Costa Santos agradeço a ajuda e o contributo para a elaboração desta dissertação.

Agradeço à minha namorada, aos meus familiares, amigos/colegas de curso o apoio e as palavras de incentivo.

Lista de Abreviaturas

AML	Actina do Músculo Liso
ATP	Adenosina Trifosfato
CMM	Cirurgia Micrográfica de Mohs
DFSP	Dermatofibrossarcoma Protuberans
FCG	Fibrossarcoma de Células Gigantes
FS	Variante Fibrossarcomatosa
FS-DFSP	Variante Fibrossarcomatosa do Dermatofibrossarcoma Protuberans
GIST	Tumores Estromais Gastrointestinais
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
npDFSP	Pré-protuberant Dermatofibrossarcoma Protuberans
PGRF	Factor de Crescimento Derivado das Plaquetas
RCC	Ressecção Cirúrgica Completa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RT	Radioterapia
TC	Tomografia Computadorizada
VEGF	Fator de Crescimento Derivado do Endotélio
WHO	Organização Mundial de Saúde

Índice

Introdução e Epidemiologia	1
Histologia e marcadores Imuno-histoquímicos do DFSP	2
Características macroscópicas do DFSP	4
Diagnóstico	5
Variante Fibrossarcomatosa	8
Fibrossarcoma de células Gigantes	9
Terapia Cirúrgica do DFSP	10
Terapia Molecular	14
Terapêutica com Imatinib	15
Terapia Pediátrica com Imatinib	17
Terapia Neoadjuvante com Imatinib	17
Reações adversas da terapêutica	18
Resistência ao Imatinib	18
Quimioterapia convencional	19
Radioterapia	19
Prognóstico	20
Follow up	21
Caso Clínico	21
Novos caminhos a explorar	22
Conclusão	23
Anexos	24
Referências Bibliográficas	29

Introdução e Epidemiologia

O Dermatofibrossarcoma Protuberans (DFSP) é um tumor dérmico raro, de baixo grau e localmente agressivo. Apesar de Darier e Ferrand terem sido reconhecidos como os primeiros a descrever o DFSP como uma entidade nosológica independente em 1924, Sherwell e Taylor podem ter descrito o tumor de forma independente, já em 1890. A esta entidade foram já atribuídas várias denominações como tumor sarcomatoso semelhante ao queloide, morfea hipertrófica, dermatofibroma progressivo e recorrente, tumor fibrosarcomatoso com superfícies dérmicas atenuadas e fibrossarcoma da pele. (1)

A epidemiologia do DFSP ainda não se encontra bem estudada por se tratar de um tumor raro, muitas vezes classificado como tumor cutâneo não-melanoma e os estudos populacionais serem também raros. A incidência anual deste tumor varia entre os 0.8/milhão e os 4.5/milhão, representando 0.1% de todos os câncros.(2) Alguns estudos apontam para uma incidência aumentada nos indivíduos de raça negra, homens, nas 4ª e 5ª década de vida, afetando preferencialmente o tronco (50 a 60%) com maior incidência no peito e ombros, seguido dos membros superiores (20 a 30%) e cabeça e pescoço (10 a 15%) sendo aqui mais comum no escalpe e na fossa supra-clavicular. O DFSP de localização acral, tem uma prevalência de apenas 0.01% e maioritariamente em jovens, algo que se pode dever à maior propensão para trauma destas áreas.(1-4) A variante pigmentada ou também chamado tumor de Bednar, tem sido associado maioritariamente à raça negra mas alguns autores atribuem este facto à maior facilidade de visualização deste tipo de tumor na raça negra. (2, 5)

A proporção de casos pediátricos e congénitos é de 15% e 3% respetivamente. (3) Existem mais de 170 casos descritos, dos quais 30 são congénitos. A apresentação e localização são muitas vezes semelhantes à dos adultos mas não raramente assemelha-se a uma lesão vascular, o que dificulta o seu diagnóstico. (6) Até ao momento não parece haver qualquer predisposição hereditária ou familiar. Parece sim haver uma relação temporal entre o aparecimentos destes tumores e o trauma, devido aos inúmeros casos de DFSP em cicatrizes cirúrgicas, queimaduras e locais de injeção de vacinas.(1)

Histologia e marcadores Imuno-histoquímicos do DFSP

A origem do DFSP ainda é um assunto controverso, as várias hipóteses são fibroblástica, histiocítica ou neuroectodérmica. As suas características ultraestruturais, imunohistoquímicas e culturais contêm dados contraditórios o que pode ser explicado pelo facto de este tumor poder ter origem em células mesenquimatosas indiferenciadas, mas são necessários mais estudos nesta área.(7, 8) De acordo com a classificação da OMS, este é um tumor fibroblástico/miofibroblástico. (9)

Na avaliação histopatológica o DFSP está normalmente centrado na derme e tecido celular subcutâneo e é composto por um estroma de colagénio e por células fusiformes, de coloração tênue, núcleos alongados contendo cromatina distribuída uniformemente, com pouca atipia e com um citoplasma fibrilar. As fibras de colagénio são finas, delicadas e não-polarizáveis, esta última é uma característica que segundo Barr poderá ajudar no diagnóstico diferencial.(10) O índice mitótico é por norma baixo e o tumor invade o tecido subcutâneo num padrão de favo de mel característico, constituído por fileiras orientadas linearmente. A presença de alterações císticas, de espaços vasculares dilatados e hemorragia são raros. (11, 12) A zona central é geralmente mais celular do que a periferia, onde existem projeções irregulares de células neoplásicas em forma de tentáculo, que invadem a derme e o tecido subcutâneo. Estas projeções periféricas das células tumorais são muito semelhantes ao colagénio que as rodeia tornando a distinção clínica impossível e a histológica muito difícil, resultando em recidivas frequentes. (13, 14)

Cerca de 90% dos casos consistem naquilo que se chama a forma clássica do DFSP, mas existem outros subtipos como: o DFSP mixóide semelhante ao lipossarcoma mixóide. O DFSP pigmentado, também denominado Tumor de Bednar. O DFSP atrófico ou esclerosante o qual se pensa representar uma fase precoce do desenvolvimento da doença. A variante de células granulosas é um tipo muito raro. (1, 11, 15)

Imuno-histoquimicamente este tipo de tumores apresentam uma expressão marcada (sensibilidade entre os 66.6 e os 100%) e difusa do CD34 (um antígeno de células percursoras humanas), assim como da Vimentina, mas são negativos para outros tipos de marcadores, como sejam as Citoqueratinas, a Desmina e Actina do Músculo Liso (AML) (típica dos leiomiofibromas e leiomiossarcomas), CD38 (Fibroxantomas e fibrohistiocitoma maligno) e a proteína S100 (neurofibromas e melanoma desmoplásico).(16) Convém realçar que a marcação por CD34 apoia o diagnóstico mas não é específico destes tumores, pois ocorre em outros tumores do

tecido conjuntivo que incluem lesões fibrohistiocíticas benignas, tumores fibrosos solitários e sarcomas indiferenciados. Também os tumores de outras linhagens como os vasculares e hematopoiéticos podem marcar positivamente para o CD34. Juntamente com o factor XIIIa que é normalmente negativo, representam, apesar da baixa especificidade, uma das poucas armas disponíveis para a distinção entre o DFSP e o Dermatofibroma (especialmente a sua variante fibrosante). (1, 14) A distinção entre estas duas patologias representa muitas vezes um desafio para o patologista, não apenas quando os espécimes são muito reduzidos ou de áreas não representativas, mas pelas semelhanças entre ambos e pela sobreposição de alguns dos marcadores. (16) Recentemente um trabalho de Kim, estudou a utilização da estromelina (ST3) uma metaloproteinase da matriz vs o factor XIIIa para o diagnóstico diferencial destas duas patologias e encontrou diferenças estatisticamente significativas. A sensibilidade foi de 100% para ambos os marcadores mas a especificidade foi maior (94%) para a ST3 do que para o factor XIIIa (71%), em linha com estudos anteriores. Não possuindo uma especificidade de 100%, este novo marcador poderá ser utilizado em conjugação com o CD34 para uma maior reprodutibilidade e fiabilidade da marcação. (17) A utilização do factor XIIIa para identificação imuno-histoquímica está disponível há cerca de 25 anos e é expressa na derme pelas células dendríticas, para além de estar presente em vários tipos de células e órgãos. (18)

A Apolipoproteína D que é um componente do sistema de transporte de lípidos do plasma, também é expressa no DFSP (97%)e poderá também ela ser útil no apoio ao diagnóstico e distinção do Fibromixoma Acral. (19, 20)

O CD99 e o bcl-2 são marcadores normalmente negativos para o DFSP mas que podem ajudar no diagnóstico diferencial com o tumor fibroso solitário, uma vez que este também é positivo para o CD34 e a Vimentina. (21)

Serra-Guillén estudou em 2013 a relação entre o grau de marcação de Nestina, uma proteína filamentar característica das células neuroectodérmicas pluripotenciais e a probabilidade de invasão das estruturas mais profundas, como a fáscia ou mesmo o músculo. Depois de devidamente ajustado para as outras variáveis, a probabilidade de invasão foi de 14.86 (95% de I.C.) quando a marcação para a Nestina era elevada. Esta proteína pode ainda ser utilizada como marcador para as áreas de transformação fibrossarcomatosa pois ficou demonstrado que os seus níveis, ao contrário dos de CD34, permanecem elevados nestas áreas.(22)

Características macroscópicas do DFSP

Os doentes referem geralmente o crescimento prolongado de uma ou várias placas endurecidas, algo que pode alongar-se por meses ou mesmo anos. Existem casos de apresentação síncrona, como o descrito por Sorkin, mas estes são raros.(23) As lesões podem ter consistência resiliente estando normalmente aderentes à derme mas não aos tecidos profundos. A coloração varia entre o rosa, violácea, castanho ou azul-avermelhado mas a primeira manifestação pode ser uma simples descoloração da pele.(24) As dimensões podem também variar entre os 2 e os 30 cm, geralmente proporcionais ao tempo de evolução mas sem qualquer relação com o prognóstico. A doença encontra-se geralmente restringida à derme e tecido celular subcutâneo mas em casos de evolução prolongada ou múltiplas recidivas, pode invadir estruturas mais profundas como a fáscia, músculo, perióstio e osso. (3) O DFSP na sua forma mais inicial denominada de “pré-protuberant (npDFSP)”, exibe já as mesmas características patológicas e imunohistoquímicas da variante clássica. Nesta fase npDFSP, existem inúmeros casos de lesões com anos ou até décadas de evolução sem qualquer “tumor” ou vegetação, o que dificulta o diagnóstico. No entanto a partir da aquisição da forma nodular, o crescimento é acelerado e pode originar ulceração, hemorragia e/ou dor em cerca de 10 a 25% dos casos. (24) Martin aponta para cerca de 50% de casos em que esta fase npDFSP precede a variante clássica, com uma média de 7.6 anos de duração até à aquisição de relevo.(3) A evolução da fase npDFSP para a fase clássica é um contínuo e sabemos que o tratamento cirúrgico será tanto mais conservador, quanto mais precoce for o diagnóstico. (3)

A fase “Protuberant” pode revelar a presença de múltiplos nódulos, fase essa na qual é importante descartar a transformação Fibrosarcomatosa (DFSP-FS), podendo esta aparecer de novo ou após recorrência, principalmente nos doentes que referem um crescimento rápido das lesões. (25-27)

O DFSP pode ser clinicamente confundido com um lipoma, neurofibroma, linfoma, sarcoidose, melanoma, metástases cutâneas, quelóide, hemangioma esclerosante, fibrossarcoma, sarcoma neurogénico, carcinoma das glândulas sudoríparas, dermatofibroma, morfea e fasceíte nodular. (1)

Diagnóstico

O exame físico deverá incluir toda a superfície corporal, mas ter em atenção que o diagnóstico clínico é influenciado negativamente quer pelo facto de este ser um tumor raro, quer pela grande variabilidade de apresentação clínica. O diagnóstico definitivo depende do resultado histológico após biopsia incisional, excisional ou por agulha fina, contendo necessariamente os tecidos subcutâneos profundos. (24, 27) As técnicas de FISH e RT-PCR podem ser usadas para detectar as alterações genéticas características deste tumor, apesar de a primeira colocar algumas dificuldades devido à presença frequente de translocações não balanceadas. (Figura 1) A RT-PCR também pode dificultar a análise dos resultados uma vez que o ponto de quebra do COL1A1 pode ser variável o que obriga à utilização de vários primers. Mais acresce que, por um lado quando se utilizam vários primers aumenta a probabilidade de obter resultados falsos-positivos e por outro a região entre os exões 6 e 49 do COL1A1 contém mais de 300 repetições do triplete, o que dá origem a inúmeros artefactos. (14)

A extensão tumoral pode ser avaliada através de RMN mas o uso da TC deverá ser reservado para os casos em que existe suspeita de invasão óssea ou onde existe transformação FS e ou história de recidivas. As imagens não são específicas deste tumor mas podem ajudar no diagnóstico diferencial. A densidade é semelhante à do tecido adiposo na TC e existe um aumento de sinal na RMN quer em T1 quer em T2, sofrendo um pequeno aumento com uso de contraste. (28) Como a invasão ganglionar é rara, não está assim indicado na maioria dos casos, um estadiamento exaustivo, mas sim uma avaliação dos gânglios linfáticos regionais. A avaliação da existência de metástases pulmonares através do raio X tórax deverá ser feito após a cirurgia. (24)

Não existe de momento um sistema de estadiamento aprovado internacionalmente mas em alguns centros utiliza-se as Guidelines Alemãs, que classificam o Estadio I como o tumor primário, o Estadio II onde há invasão ganglionar e o Estadio III contempla a existência de metástases à distância. (29)

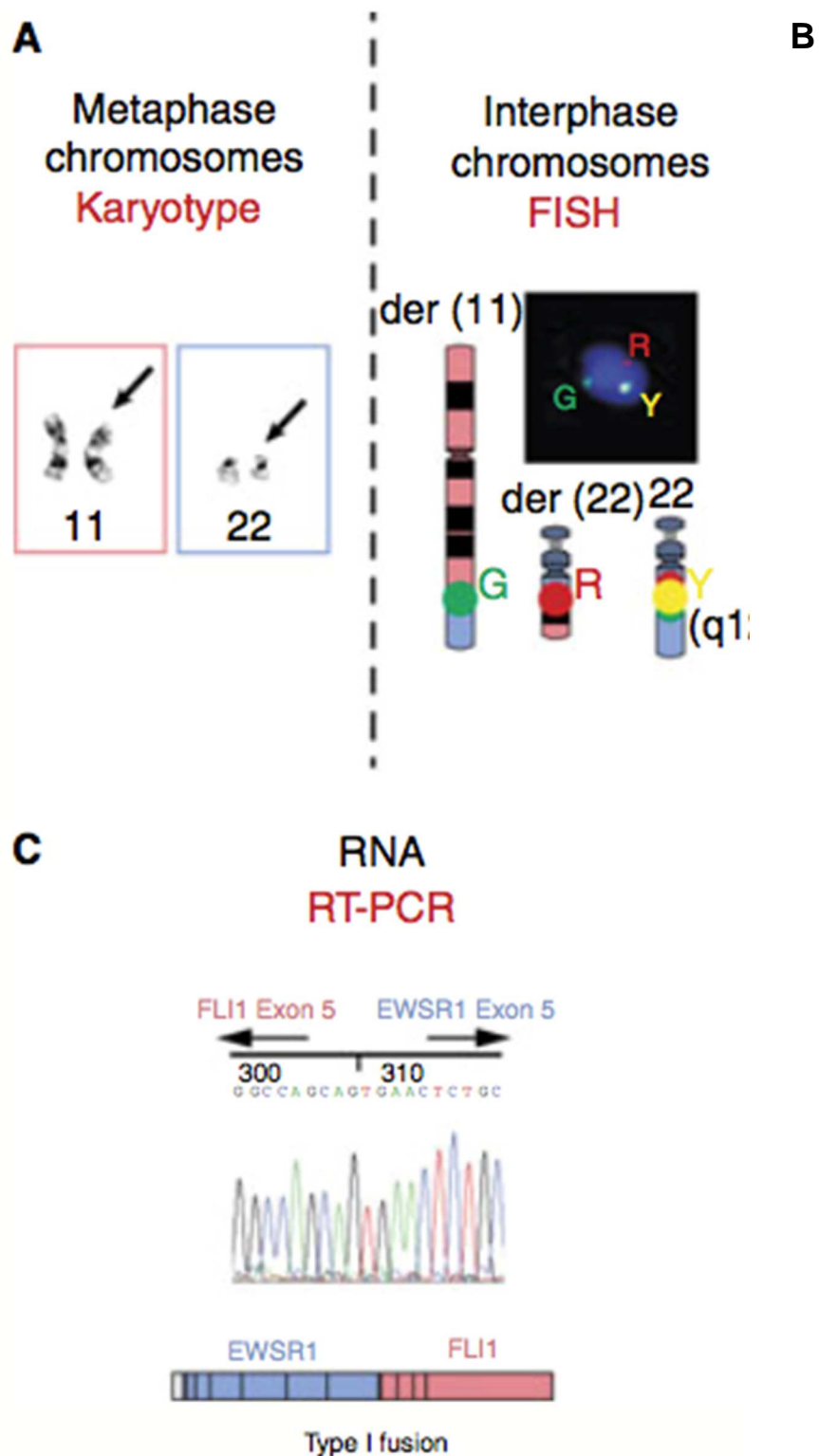


Figura 1 – Técnicas Utilizadas para detectar características genéticas (30)
A – Citogenética Clássica **B** – FISH **C** - RT-PCR

Características Moleculares do DFSP

Mais de 90% dos DFSP são caracterizados do ponto de vista Cito-genético por uma translocação recíproca t(17;22)(q22;q13) ou mais frequentemente por um cromossoma supra-numerário em anel, composto por material originário da t(17;22). (31) Tanto o cromossoma translocado como o supra-numerário contêm os mesmos rearranjos genéticos moleculares. (32) A translocação t(17;22) produz a fusão entre o gene PDGFB do cromossoma 22, um fator de crescimento com forte ação mitogénica para uma série de moléculas do tecido conjuntivo, com o gene de forte expressão do colagénio 1-alfa-1 (COL1A1) do cromossoma 17 que é tipicamente expresso em células do tecido conjuntivo da derme, do osso, tendão e córnea. (33-37) Assim se forma o gene de fusão COL1A1-PGFB, resultando na produção constitutiva de uma proteína com a mesma designação, que para se tornar ativa tem ainda de ser fosforilada. (38-40) Existe alguma unanimidade relativa ao facto de a expressão desregulada de PDGFB e a concomitante estimulação autócrina e parácrina do seu receptor (PDGFr), serem o passo molecular determinante na patogénese do DFSP. Isto parece ser verdade apesar de Grant ter encontrado níveis de ativação do PDGFB bastante inferiores aos normalmente encontrados nos tumores com mecanismo semelhante. O mesmo autor sugere que os níveis de ativação e de expressão deste receptor, poderão constituir um indicador da resposta à terapêutica. (41) A descoberta e identificação da expressão desregulada de PDGFB em resultado da t(17;22) levou à hipótese de o Imatinib, por inibir o seu receptor, poder ser utilizado no tratamento do DFSP. (42) A translocação foi também identificada nas variantes pigmentada, mixóide, fibrosarcomatosa e recentemente também na atrófica do DFSP. (15, 43) Ainda pouco se sabe no entanto sobre os mecanismos envolvidos nos DFSP para os quais o rearranjo COL1A1-PDGFB está ausente. A família PDGF inclui várias isoformas mas o homodímero PDGF-ββ é o único ligando capaz de ligar e ativar todas as três formas de PDGFR com grande afinidade. Quando isto acontece, ele fornece um sinal para progressão do ciclo celular através das cascatas da MAPK e PI3K. O PDGFB é um mitogéneo muito potente para as células que exprimem o seu receptor específico (PDGFB_r), normalmente são células de origem mesenquimatosa. São já vários os estudos que apontam para hipóteses segundo as quais o PDGFB desempenha um papel importante na génese de alguns tumores. (35) A sobre-expressão do p-STAT3, p-ERK e trombospondina-1 foram já estudados como possíveis mecanismos na oncogénese do DFSP. (44, 45)

Variante Fibrossarcomatosa

A variante Fibrossarcomatosa do DFSP (FS-DFSP) tem uma prevalência inferior à variante clássica, mas existem autores que defendem a existência de áreas de FS em cerca de 3 a 20% de todos os casos de DFSP.(46, 47) Esta variante caracteriza-se por: uma taxa mitótica superior em cerca de 20 vezes, elevada atipia celular, um padrão histológico denominado em espinha de peixe, uma expressão mais fraca do CD34 em cerca de 16% contrariamente à marcação pelo MIB-1 mais intensa em cerca de 6 vezes e uma expressão mais intensa do p53 em cerca de 89%. Abbott aponta para um aumento estatisticamente não significativo do número de cópias (5.85) do gene de fusão COL1A1-PDGFB, algo bem inferior ao que acontece por exemplo no neuroblastoma e no carcinoma da mama nos quais existe um aumento de cópias de até 20 vezes, do MYCN e do HERBR2 respetivamente. Assim concluíram que bastará um pequeno número inicial de cópias para promover a proliferação tumoral do DFSP, bem como a transformação na variante FS. Os casos de números elevados de cópias serão provavelmente selecionados negativamente através de eventos de apoptose. O maior número de cópias do gene de fusão não provou assim, ser preditivo do comportamento tumoral.(48-50) Contrariamente ao que foi descrito, Stacchiotti não encontrou um aumento deste gene de fusão nos casos tratados, pelo que a dúvida relativa a este facto permanece por esclarecer em definitivo.(51)

Grant encontrou várias alterações ao cariótipo, em especial nos casos de doença metastática avançada, como por exemplo: a presença de múltiplas cópias (hiperdiploidia) ou a ausência do cromossoma em anel e a ausência do rearranjo do PDGFB.(41) Também os cromossomas 1 e 5 foram já associados a alterações no número de cópias parciais e ou totais mas ainda não se conhece o mecanismo biológico responsável. (48, 49, 52, 53)

Hoesly num estudo de coorte que incluiu 188 casos de DFSP e DFSP-FS, obteve uma sobrevida livre de doença ao fim do 1º e 5º ano de 86% e 42% respetivamente para a variante FS e de 94% e 78% para a variante clássica. Refere também uma diferença estatisticamente significativa ($P=0.05$) no que diz respeito à história de traumatismo, que predispõe para a variante FS pelo estímulo inflamatório local continuado. Não encontrou porém, qualquer relação com os fatores idade, raça, localização tumoral, sexo, história de tumores cutâneos, tabagismo, sintomas ou duração da doença. (54) Alguns estudos apontam para um período menor em cerca de 2.7 anos até ao aparecimento da recorrência e um maior risco de ocorrência de metástases (13.1%), bem como de recorrência local (16.1 a 53%) e

consequentemente um maior risco proliferativo e morte pela doença (13.9%), face à variante clássica. (46, 51) A proporção de transformação FS dentro do tumor, não demonstrou até à data ser preditivo do prognóstico. (50, 54, 55)

Neste caso, como na variante clássica, existe uma forte correlação entre a técnica cirúrgica e as taxas de recorrência. Assim, para os casos tratados com margens iguais ou superiores a 2 cm, a taxa de recorrência aproxima-se dos 20%, abaixo dos 38% descritos nos casos em que as margens não foram bem definidas. A existência de margens livres também provou ser um fator determinante no prognóstico, permitindo baixar a taxa de recorrência de 47.8% para 32.9%. (50) As recorrências são na sua maioria do mesmo tipo histológico mas existem casos documentados em que a recorrência é do tipo clássico do DFSP. (56) As guidelines da NCCN apesar de não atribuírem valor prognóstico à existência desta variante, aconselham a sua referência pelo anatomo-patologista e a consulta por parte do clínico, de guidelines relativas aos sarcomas de tecidos moles. (27)

A utilização da CMM neste tipo de tumor não provou ser até à data, vantajosa em relação à técnica clássica, mas estes resultados poderão ser enviesados pela falta de protocolos para a CMM nestes casos ou pela falta de padronização da técnica entre as várias instituições. (50)

Relativamente à radioterapia Adjuvante, não existe ainda evidência de qualquer vantagem na sua utilização nos casos de ressecção com margens de segurança alargadas, mas nos casos de margens positivas poderá ser tida em conta. (50)

A terapêutica com Imatinib está dependente da presença da t(17;22), daí ser fundamental a pesquisa desta translocação com recurso à técnica de FISH ou RT-PCR antes do início da terapêutica. (50) Neste contexto, existem casos onde foram conseguidas reduções de 70% da massa tumoral, após 18 meses de terapia neoadjuvante. (57)

Fibrossarcoma de células Gigantes

O Fibrossarcoma de células Gigantes (FCG) é uma neoplasia superficial rara, que foi descrito pela primeira vez por Shmookler em 1982. (58) O FCG atinge crianças na primeira década de vida mas já foram descritos casos em outros grupos etários. Apresenta uma predileção pelo sexo masculino e o tronco como local de apresentação. Tem tendência para recorrência local (cerca de 50%) mas não se conhece qualquer potencial metastático.

Histologicamente é composto por células fusiformes e estreladas num estroma de colagénio ou mixóide. São características as células gigantes multinucleadas, localizadas em espaços dilatados pseudo-vasculares. Todos estes tipos de células são normalmente CD34+, algo que se torna muito útil nos casos de difícil diagnóstico. Em muitos casos encontram-se áreas que são histologicamente semelhantes ao DFSP.

Este tumor é caracterizado pela translocação t(17;22)(q22;q13) que pode ser equilibrada ou não. Este último facto espelha por um lado a grande variabilidade genética comportada por estes tumores e por outro lado a grande semelhança existente com o DFSP. (32, 59, 60)

Macarenco demonstrou que tanto os FCG ditos “puros” como os que contêm áreas de DFSP (híbridos), apresentam única uma cópia do gene de fusão COL1A1-PDGFB, ao contrário do que acontece nas áreas de DFSP clássico. Este facto leva a crer que o ganho de cópias deste gene estará fortemente associado à evolução histológica para DFSP, bem como deste último para a sua variante FS.(59)

Uma vez que este tumor pode também adquirir um comportamento localmente agressivo, o tratamento adequado será a excisão com confirmação de margens livres, tal como acontece no DFSP clássico.(58)

Terapia Cirúrgica do DFSP

A referência na abordagem da doença localizada é a ressecção cirúrgica completa (RCC), na qual a confirmação da obtenção de margens cirúrgicas livres, com especial atenção à fáscia profunda, adquirem importância relevante dada a natureza localmente invasiva da lesão. Quando o DFSP era abordado de forma conservadora, as taxas de recorrência ascendiam aos 60%, algo que diminuiu para os 6%, após a introdução da remoção tumoral em bloco com margens de 2.5cm. Estas altas taxas de recorrência são explicadas pelo facto de este tumor invadir tendencialmente de forma centrífuga a partir do local de origem da lesão. Se as margens de segurança forem alargadas para os 5 cm, as taxas de recorrência baixam para os 0%. Como se poderá inferir, estas margens não são passíveis de conseguir excepto à custa de algum compromisso estético e de um aumento do risco de complicações. Num estudo retrospectivo, se todos os casos tivessem sido tratados com margens de 2 a 4 cm, a remoção de tecido seria excessiva em 80% e as margens inadequadas em 5% dos casos.(61) Já Serra-Guillén, calculou que a RCC com margens de 2 ou 3cm implicaria uma remoção excessiva de tecido de 49.4 e 67.9% respetivamente, quando comparadas com a Cirurgia Micrográfica de

Mohs (CMM). As zonas da cabeça e pescoço estão associadas a maiores taxas de recorrência (50 a 70%), devidas à maior relutância do cirurgião em causar dano estético e ou funcional com a ressecção de margens alargadas.(1) O crescimento tumoral centrífugo e imprevisível, torna virtualmente impossível o planejamento de uma incisão circular capaz de garantir a excisão completa do tumor para obtenção de margens livres.(62, 63) No caso de margens positivas ou de recidiva, as guidelines atuais recomendam a ressecção, com ou sem radioterapia adjuvante.(27) Farma conseguiu taxas de recidiva de 1% utilizando margens apertadas de 2 cm, com recurso à técnica RCC modificada, denominada de “Complete Circunferential and Peripheral Deep Margin Assessment” (CCPDMA) nas guidelines da NCCD. Esta mais não é do que uma técnica semelhante à CMM modificada, na qual a confirmação patológica das margens é feita de forma diferida no prazo máximo de uma semana, após a qual se procedia à reconstrução definitiva do defeito.(64) O fator unitário mais importante na remoção completa do DFSP com margens negativas é a avaliação completa de todas as margens cirúrgicas.(27)

Atualmente o recurso à cirurgia Micrográfica de Mohs (CMM) veio melhorar o prognóstico do tratamento conservador, uma vez que esta técnica implica a examinação microscópica imediata de secções horizontais (5-7µm) das margens. Essa observação é repetida várias vezes até obtenção de margens livres, permitindo um mapeamento horizontal para além do vertical que é conseguido com a RCC. (Figura 2) Esta técnica pode ainda sofrer pequenas alterações como nos estudos de Dubay e de Breuninger, em que a abordagem consistia numa conjugação da CMM e RCC.(65) Segundo Martin não existe evidência da superioridade de uma técnica relativamente à outra.(66, 67) A CMM reveste-se de especial importância no caso de pacientes jovens e crianças ou mesmo quando o tumor está localizado em áreas anatomicamente sensíveis, onde a ressecção radical poderá ser difícil. Também permite diminuir a necessidade de cirurgia reconstrutiva. Em 2014 Serra-Guillén conclui que as margens em média de 1.34cm e um máximo de 2cm, seriam suficientes para obter excisão completa em 94.6% dos tumores primários.(62) Parker mediu a extensão subclínica com a técnica de Mohs e concluiu ser necessária uma margem de 2.5cm através da fáscia profunda ou do perióstio, para erradicar por completo o DFSP em 20 doentes. Foroozan encontrou valores que variavam entre os 1 e os 2 cm para excisão completa, algo que é inferior aos 3cm relativos à RCC. De qualquer modo, não existe até à data qualquer consenso relativo ao valor mínimo necessário.(63, 68) As recidivas descritas utilizando esta técnica variam entre os 0.6% e os 8.3%, com uma média de 1.5%, estão dependentes de fatores como o subtipo histológico,

índice mitótico, celularidade, localização na cabeça ou pescoço e ser uma lesão primária ou secundária.(1, 68-72) Paradisi encontrou uma taxa de recorrência entre a técnica convencional e a CMM de 15.9, sendo esta diferença ainda maior quando analisou apenas os casos de tumores da cabeça e pescoço.(72) Apesar de o objetivo principal ser a ressecção com margens livres, a demarcação exata dos limites do tumor poderá ser difícil, pelo que a marcação do CD34 se torna uma ajuda preciosa, se a interpretação for cautelosa, particularmente nas áreas nodulares. Wacker aconselha a remoção de uma amostra de pele saudável que permita a comparação e identificação das células tumorais.(71) Snow adverte que o tempo média até à recidiva é de 68 meses, tendo 25% das recidivas sido detectadas mais de 5 anos após a cirurgia.(70) Foroozan aconselha também um tempo mínimo de follow-up de 5 anos para estes casos.(63)

Apesar das limitações inerentes à inexistência de estudos randomizados, a CMM ou uma outra técnica cirúrgica semelhante, deverá ser preferida em relação à ressecção clássica, em particular nos casos de recidiva e de doença disseminada, mas caso não esteja disponível a característica fundamental do tratamento deverá ser a avaliação histológica de todos os limites da lesão, incluindo os profundos e superficiais (Recomendação de Grau 2A – Evidência tipo B). (63, 71, 73)

Quanto ao esvaziamento ganglionar, este não está indicado na grande maioria dos casos uma vez que as metástases para além de raras, são primariamente por via hematogénea para os pulmões. (1)

Os inconvenientes desta técnica prendem-se com o facto de esta técnica exigir treino, uma equipa e instalações especializadas, bem como ter uma curva de aprendizagem longa. Muitas vezes esta técnica é realizada com anestesia local, em cirurgias extensas, de várias etapas (1 a 5 no estudo de Paradisi), o que implica constrangimentos relacionados com o conforto do doente, a quantidade de anestesia que poderá ser utilizada e a extensão a interencionar. (72)

As margens recomendadas para crianças >5 anos são de 2-3cm e 1-2cm para crianças em idades inferiores. Estas margens podem resultar em cirurgias mutilantes e por consequência afetar estruturas vitais adjacentes, principalmente em casos de doença localmente avançada. Mesmo com o uso da CMM, o que implica tempos de anestesia mais prolongados, pode não ser suficiente para evitar um dano cosmético assinalável. Esta última modalidade tarda em implementar-se na população pediátrica devido à falta de estudos randomizados e “follow-up” prolongado. (6)

As recidivas tumorais devem ser ressecadas, quando isso é tecnicamente possível, sendo a radiação adjuvante uma possibilidade a considerar.(27)

Nos casos de doença metastizada está recomendada a referenciação para consulta multi-disciplinar a fim de coordenar o tratamento. Poderá ser considerado o recurso ao tratamento com Imatinib, Quimioterapia convencional com um só agente ou combinada, radioterapia, ou re-ressecção se possível. (27)

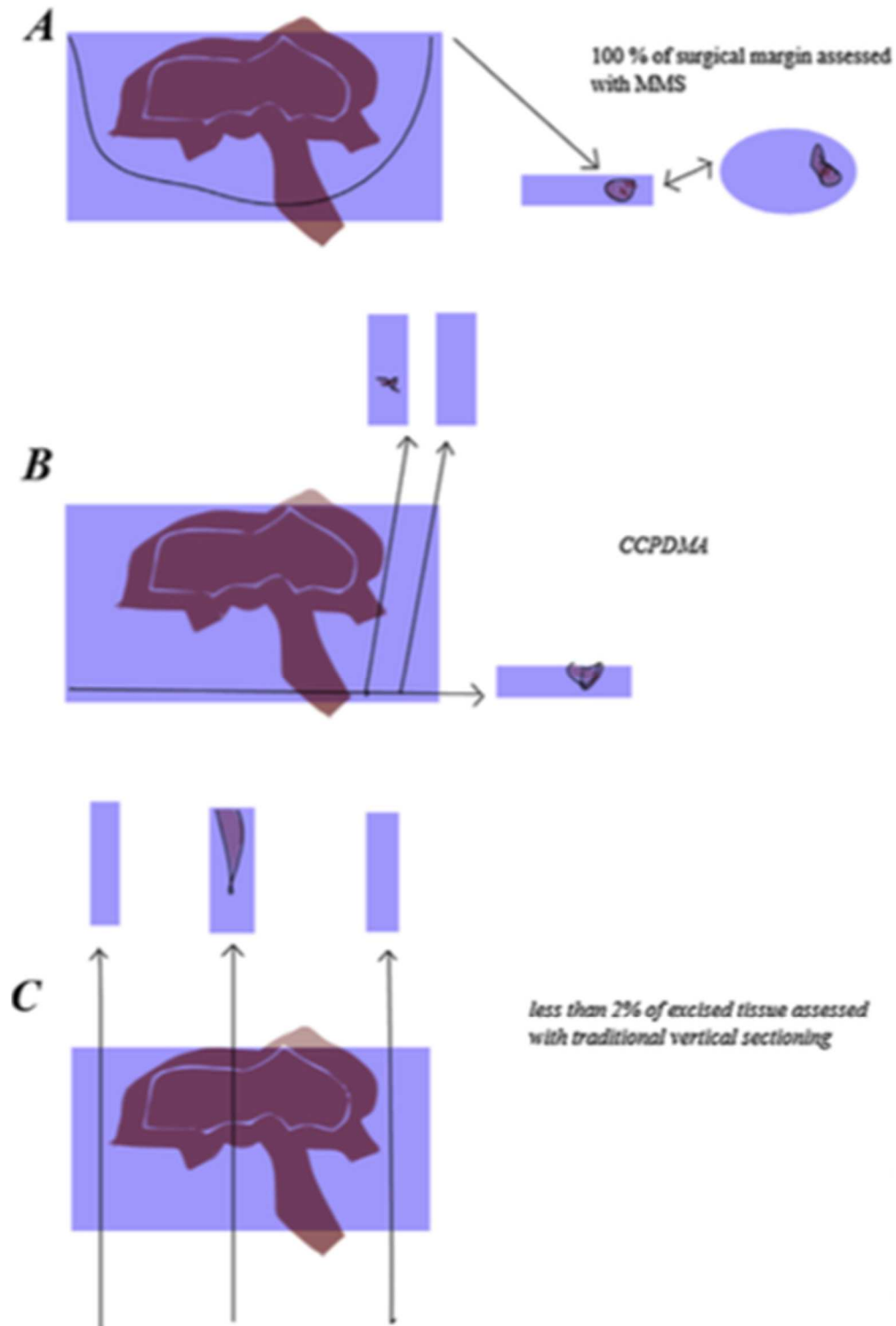


Fig. 2 – Várias técnicas de processamento das peças cirúrgicas (61)
A – CMM B – Secção Tangencial "en face" C – Secção Vertical Standard

Terapia Molecular

Greco descreveu a forma como a transfecção do gene de fusão COL1A1/PDGFB, origina a transformação maligna de células N1H3T3, bem como um aumento da taxa de crescimento celular, tanto in vitro como in vivo.(34) Da mesma forma e no seguimento de um estudo prévio, demonstrou ser possível reverter essa transformação, através da exposição quer à Suramina (um agente que interfere com a ligação ligando-receptor) quer ao K252a (um inibidor alcaloide do receptor do PDGFB).(35) A outra molécula também estudada por Greco foi a STI571 (Imatinib) que é um derivado da 2-fenilaminopiridina, que inibe seletivamente a atividade do ABL e do PDGFr. A sua atividade deve-se à competição com o ATP pelo seu local de ligação no domínio da tirosina-cinase, bloqueando assim a auto-fosforilação.(34) Estudos in vivo e in vitro demonstraram a sua atividade, tanto na erradicação de tumores induzidos pelas células positivas para BCR-ABL, como na redução da taxa de crescimento de células leucémicas, portadoras do rearranjo TEL-PDGFr. Os dois problemas principais levantados neste estudo são o facto de os seus efeitos dependerem da sua presença no meio e serem dose-dependentes. Foram então propostos dois mecanismos para explicar os seus efeitos: por um lado não é capaz de induzir morte celular e por outro existem outras substâncias no mesmo meio que estimulam o crescimento e a sobrevivência das células portadoras do rearranjo COL1A1/PDGFB e destas apenas. Apesar de não representar uma terapêutica curativa, esta molécula poderá ser utilizada no contexto de redução tumoral pré-operatória e de redução da taxa de recorrência no pós-operatório. (35, 74-78)

Para além do Imatinib têm sido descritas outras moléculas que poderão constituir vias terapêuticas válidas num futuro próximo. O Sorafenib é uma pequena molécula B-raf e inibidor do receptor do fator de crescimento do endotélio (VEGFr), com grande utilidade no tratamento de angiossarcomas, bem como de outros subtipos específicos de sarcomas, com perda do NF1 e ativação da via de sinalização do ras-raf. Existe já um caso descrito de tratamento de DFSP metastizado, com resultados promissores. (79)

Fu num estudo de 2015 introduziu o tratamento com Sunitib (Inibidor dos receptores da tirosina-cinases PDGFB e VEGF) em 30 doentes com DFSP resistentes ao Imatinib, com doses que variavam entre os 37.5mg e os 50mg/dia. Os resultados foram de 6.7% de respostas completas, 33.3% de resposta parcial, 40% de doença estável e 20% de doença progressiva. A taxa de controlo da doença foi

de 73.3%. Serão necessários mais estudos para avaliar a eficácia desta molécula no tratamento destes tumores mas estes resultados são promissores. (80)

O Pazopanib é um inibidor dos receptores das tirosina-quinasas com atividade em várias moléculas como sejam o VEGFr1/2, PDGFR α/β e c-Kitr, impedindo a ligação do ATP ao domínio intracelular dos receptores. O resultado é a inibição da angiogénese e consequentemente da sobrevivência da proliferação e da metastização celular. (81)

Terapêutica com Imatinib

O Imatinib é uma pequena molécula que atua como um inibidor selectivo das Tirosina-Cinases ABL, dos produtos dos genes ABL (ARG), KIT, CSF-1R e dos Fatores de Crescimento Derivados das Plaquetas (PGRF) α e β . O seu funcionamento resulta do facto de ser um antagonista competitivo do ATP (Adenosina Trifosfato), bloqueando a transferências de grupos Fosfato entre o ATP e o seu substrato. (Figura 3) Este bloqueio interrompe a cascata de sinalização que culmina com a proliferação celular, incluindo a MAP cinase e o Akt. O tratamento de carcinomas como a Leucemia Mielóide Crónica e os Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST) já se encontra amplamente descrito e caracterizado, inclusive em termos moleculares, porém no tratamento de outros tipos de tumores, há ainda campos por investigar. (82)

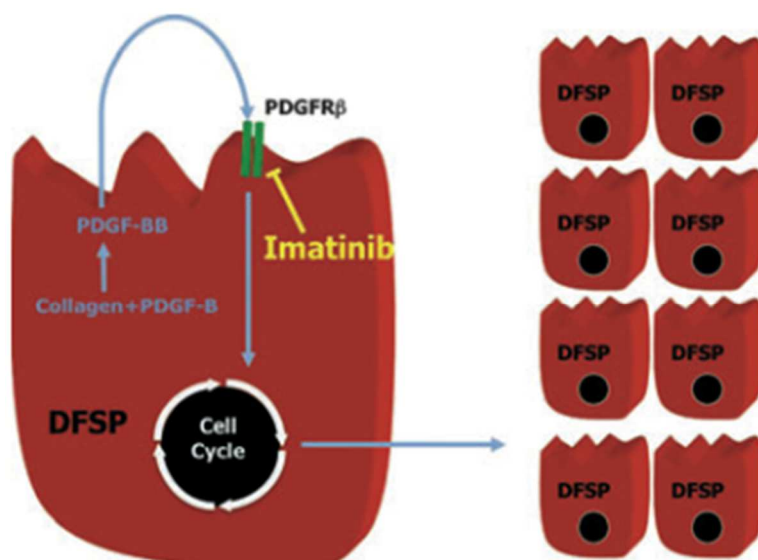


Figura 3 – Mecanismo do Imatinib no DFSP (37)

A terapêutica com Imatinib para o tratamento de doença metastática irressecável, foi aprovada em 2006. Para isso contribuíram, como seria de esperar vários estudos, entre eles o de Heinrich que avaliou a eficácia do tratamento com Imatinib em vários tumores, num estudo dito “aberto”. Foi utilizado um esquema terapêutico para os tumores sólidos, de 400mg em dose diária dupla, que seria aumentada para 500mg na ausência de resposta significativa ao final de 4 ou 8 semanas de tratamento. A resposta terapêutica obtida (8.9%) foi, neste estudo, associada àqueles tumores em que a ativação das cinases resultou de mutações genómicas e/ou rearranjos. De referir ainda que no que se refere à doença metastática e localizada, no conjunto de todos os tumores, a taxa de resposta não ultrapassou os 50%.⁽⁸³⁾ Wang, em 2015 obteve resultados semelhantes pois muitos dos doentes não responderam à terapêutica e mesmo de entre os que responderam, alguns desenvolveram posteriormente resistência secundária. (41, 51, 84) A análise conjunta de dois outros estudos abertos de Fase II, demonstrou num total de 10 casos que o benefício clínico pode exceder os 70% e a taxa de progressão da doença de 1.7 anos, na doença avançada. Este e outros artigos destacam o facto de as doses que variam entre os 400 mg/dia e os 800 mg/dia produzir resultados e perfis de tolerância semelhantes. (51, 85, 86) Rutkowski confirmou a eficácia do Imatinib na doença avançada com benefício de 80%. Um outro dado interessante advém do facto de os DFSP-FS com a t(17;22) serem também sensíveis ao Imatinib, apesar de a resposta ser mais curta, enquanto que os DFSP-FS sem esta alteração cromossómica não respondem ao tratamento. Neste âmbito, é obrigatória a pesquisa do alvo molecular (COL1A1-PDGFB) antes do início da terapêutica com Imatinib. (87-89)

As guidelines da NCCN de 2016 recomendam o uso do Imatinib nos casos de recidiva que foram considerados irressecáveis, apesar da radioterapia. (27)

São necessários mais ensaios clínicos para determinar se tanto a utilização neoadjuvante para redução da carga tumoral, como a terapia adjuvante em combinação com a ressecção, melhoram de facto o prognóstico dos doentes. (90)

Quanto à duração da terapêutica, particularmente na doença metastática irressecável o que alguns autores preconizam é o uso do Imatinib por períodos entre 2 meses e os 2 anos ou até paragem na progressão da doença, caso o tratamento seja bem tolerado e não haja constrangimentos financeiros. (57, 87)

Terapia Pediátrica com Imatinib

A terapêutica do DFSP em idades pediátricas com Imatinib, apesar de ainda não aprovada pelas entidades oficiais, obedece aos mesmos princípios da dos adultos, uma vez que o DFSP é semelhante em termos moleculares. No entanto existem ainda poucos casos de sucesso de DFSP pediátricos tratados com o Imatinib. Gooskens tratou 3 casos, 2 dos quais em esquema neoadjuvante, todos com resposta parcial, o que permitiu a remoção completa do tumor. Após períodos que variam entre os 6 meses e os 3.5 anos, estes tumores ainda se encontravam em remissão completa. Os autores não conseguiram provar que a terapêutica melhora significativamente o aparecimento de recidivas mas sugerem, que tal como nestes casos, poderá evitar cirurgias mutilantes. (91)

Terapia Neoadjuvante com Imatinib

A utilização de Imatinib em esquema Neoadjuvante foi também descrito em vários estudos, a maior parte dos quais em casos isolados. Um deles foi baseado num esquema de 2 meses de terapia com 600mg/dia em toma única, com suspensão da terapêutica na semana anterior à cirurgia. Os resultados revelaram uma taxa de resposta de 36.0% com um I.C. de 95%. No entanto em alguns doentes, a regressão tumoral não foi suficiente para permitir uma ressecção bem sucedida. Isto também não garante a ausência de recidiva, especialmente se a ressecção com margens livres não for conseguida, algo que já havia sido descrito para os tumores gastrointestinais. Este estudo não estabelece qualquer relação entre a presença do gene de fusão COL1A1-PDGFB e a resposta à terapêutica. (24, 84, 92-99) Grant e Urugel avaliaram a utilização do Imatinib em esquema Neoadjuvante e recomendam a utilização na doença localmente avançada quando inoperável, na doença metastática sem indicação para terapia cirúrgica e na doença localmente avançada, quando uma redução das dimensões tumorais tornar a ressecção cirúrgica mais favorável. Neste último caso, a terapêutica deverá ser mantida até obtenção da resposta máxima, após a qual deverá avançar para cirurgia. (41, 86)

Serão também necessários mais estudos para avaliar a necessidade de margens largas de segurança, após a terapia neo-adjuvante com Imatinib.

Reações adversas da terapêutica

O Imatinib é geralmente bem tolerado, e os efeitos adversos registados no âmbito da terapêutica do DFSP são semelhantes aos registados nos outros tipos de tumores nomeadamente dos gastrointestinais ou na leucemia mieloide crónica (100-102). Os sintomas imediatos mais frequentes são rash, edema, edema peri-orbitário, diarreia, náuseas, vômitos, conjuntivite, hemorragia escleral, alterações do paladar e mais raramente pode também surgir hemorragia intra-tumoral, febre neutropénica e mielossupressão. Foram também descritos efeitos laterais, desta feita favoráveis. Na diabetes tipo II parece promover o aumento da sensibilidade à insulina, assim como uma proteção contra a aterosclerose através da normalização do perfil lipídico e uma ação inibitória sobre a reabsorção óssea. Todos estes efeitos se devem aos mecanismos moleculares envolvidos no seu mecanismo de ação. (103)

Por outro lado, os efeitos a longo prazo do bloqueio das cinases ainda não foram claramente descritos em humanos. De acordo com estudos animais, estes efeitos podem incluir osteoporose, defeitos na maturação dos osteoblastos, defeitos na espermatogénese, proliferação e diferenciação linfóide anormal e metabolismo anormal da melanina. (82)

Resistência ao Imatinib

Os mecanismos biológicos da resistência ao Imatinib ainda não estão completamente esclarecidos, faltando ainda descobrir terapias para esses casos além da ressecção cirúrgica agressiva, que comprovadamente não é a solução ideal no caso de doença metastática disseminada. Os principais mecanismos de resistência descritos até hoje foram a diminuição dos níveis intracelulares do Imatinib, o aumento da expressão da cinase e o desenvolvimento de alterações intrínsecas nas cinases que afetam a interação do fármaco ou a atividade da própria cinase. (82) Sabemos também que os casos que não possuem a translocação (17;22) por norma não respondem ao Imatinib. Curiosamente, ainda não é claro o porquê da existência de dois subgrupos de DFSP (Variante Sarcomatosa e Não Pigmentada) que manifestam resistência primária ao Imatinib, apesar de possuírem a translocação. Além do mais, não existem ainda quaisquer bio-marcadores disponíveis para prever e monitorizar a resposta à terapêutica com o Imatinib. (104) Kamar descreveu o uso de Sorafenib num caso de DFSP resistente à radioterapia e ao Imatinib, no qual após várias cirurgias e programas de radiação associados à terapia com Imatinib em dosagens diárias de 400 e 800 mg, o doente foi submetido a

uma terapia com Sorafenib em doses diárias de 800mg durante 5 meses, tendo registado uma melhoria dramática, bem como uma ausência de recidiva ou de progressão da doença. Este caso vem sugerir o Sorafenib como um recurso possível para os casos de doença metastática, resistentes ao Imatinib. (79)

Os casos de DFSP com transformação fibrossarcomatosa podem responder ao Imatinib mas a resistência desenvolve-se precocemente. Por estes casos possuírem um pior prognóstico, os doentes com doença inoperável ou metastática deverão ser tratados com esquemas convencionais baseados em antraciclinas.

Quimioterapia convencional

A quimioterapia dita convencional com esquemas que incluem Metrotexato+Vinblastina, Doxorrubicina+Ofosfamida ou Doxorrubicina isolada não conseguiram até ao momento resultados promissores no tratamento da doença irressecável. (1)

Radioterapia

Não existe atualmente indicação para radioterapia (RT) adjuvante nos casos de ressecções R0, mas esta poderá desempenhar um papel relevante nos casos em que as margens sejam positivas ou quando a remoção de todo o tumor por via cirúrgica não seja possível. (105, 106) Do mesmo modo a RT oferece a possibilidade de redução da morbilidade e do dano funcional para determinadas localizações tumorais. (24)

A Radioterapia Adjuvante é atualmente recomendada para tumores DFSP R1, com alto risco de recorrência, quando a ressecção não é possível, oferecendo taxas de controlo da doença que vão até aos 80%. (27, 50, 106)

A Radioterapia poderá também ser tomada como primeira opção nos casos de doença irressecável. A área alvo deverá ser aquela ocupada pelo tumor primário bem como uma margem de segurança de 3 a 5 cm. A dose total recomendada varia entre os 50Gy para o tratamento paliativo, os 60Gy para a doença microscópica e os 70Gy para a macroscópica, em fracções de 2Gy.(24, 107)

Prognóstico

O fator mais determinante para o prognóstico deste tipo de tumores é sem dúvida a extensão da ressecção, o qual piora significativamente nos caso das margens serem positivas ou $<1\text{mm}$.(46) A doença pode ser mortal, especialmente se houver invasão de estruturas vitais, como é o caso dos tumores do couro cabeludo que invadem o crânio.

O tamanho do tumor não parece ser um fator determinante do prognóstico, uma vez que mesmo em casos de tumores tão pequenos como 0.5cm, se mantém o risco de metastização. (46, 108)

As múltiplas recidivas locais parecem levar ao desenvolvimento de tumores mais agressivos. A existência de metástases ganglionares parece ser por si só um dado de mau prognóstico, com sobrevidas que não ultrapassam os 2 anos.

A metastização ocorre por via hematogênea e tem predileção pelo pulmão mas também já foram descritos casos de disseminação para o cérebro, costelas e pelve e área peri-traqueal. A sobrevida após aparecimento de metástases varia entre os 1 e os 48 meses. (1) A ocorrência de metástases em idade pediátrica é ainda mais rara do que nos adultos, pelo que existe até ao momento apenas um caso descrito. (109)

O índice mitótico, isoladamente, ainda permanece como um fator sem valor prognóstico para muitos autores, apesar de Serra-Guillén apresentar resultados que sugerem o contrário. (1, 46, 110) Também o padrão histológico em roda dentada e o pleomorfismo celular, estão segundo o mesmo autor, associados a maior probabilidade de invasão dos tecidos profundos e pior prognóstico. (110)

A correlação entre a aneuploidia e a agressividade tumoral necessita ainda de mais investigação, antes que possa ser retirada qualquer conclusão. (1)

O fator idade >50 anos, foi também mencionado no trabalho de Bowne como um fator preditor de pior prognóstico, sem no entanto esclarecer qual o mecanismo responsável. (46)

A presença de áreas de transformação fibrossarcomatosa foi já abordada.

O desenvolvimento de metástases é um sinal de mau prognóstico e muitos dos doentes morrem 2 anos após a sua detecção. (24)

A radioterapia foi associada por Dardoufas ao desenvolvimento de lesões de alto grau, de acordo com os critérios de Laskin, os quais requerem um período de latência de pelo menos 2 anos e a presença de características histológicas diferentes do tumor primário antes da irradiação. (111)

Follow up

Tal como já foi dito, a maior parte das recorrências surgem nos primeiros 3 anos após a excisão do tumor mas existem relatos de recorrências após 22 anos. Assim sendo, segundo alguns autores os doentes deverão ser examinados a cada 3 a 6 meses durante os 3 primeiros anos e depois anualmente. (1) As guidelines da NCCN aconselham consultas a cada 6 ou 12 meses, assim como à sensibilização dos doentes para o auto-exame. (27)

Apesar de esta patologia ter uma taxa de metastização muito baixa, (1.1% para a variante clássica) e (14.4% para a variante FS), tendo em conta que o principal local de metastização são os pulmões, o follow-up radiológico através de CT-torácica ou RMN poderá ser aconselhável, para além do exame físico completo com especial atenção à inspeção e palpação da zona de excisão e dos gânglios linfáticos regionais.(1, 27) Deverão ser pesquisadas metástases, especialmente nos casos de DFSP-FS recidivantes, uma vez que estas surgem normalmente antes das recidivas locais. (55)

Os casos sujeitos a radioterapia deverão ser alvo de um follow-up apertado devido ao risco aumentado de desenvolvimento de variantes tumorais de alto grau ou pleomórficas. (111)

Caso Clínico

Doente de 33 anos, do sexo feminino é referenciada para a consulta de Cirurgia Plástica e Reconstructiva a 01/10/2015 pelo Médico Assistente devido a neoformação na região infra-clavicular direita com cerca de 5-6 anos de evolução Refere crescimento acelerado e dor espontânea desde há um ano e associa a lesão a traumatismo ocorrido há 15 anos. Fumadora (3 cigarros/dia), sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, sem alergias medicamentosas ou medicação habitual. Biopsia realizada a 05/10/2015 cujo resultado Anatomo-Patológico (AP) de 14/10/2015 descreve a lesão como uma “neoplasia de células fusiformes e de padrão fasciculado, sem pleomorfismo nuclear significativo e com algumas mitoses”, “no estudo imuno-histoquímico as células neoplásicas revelam positividade para o CD34”, como conclusão apontam para Dermatofibrossarcoma sem especificar. Cirurgia de exérese realizada a 26/10/2015 com margens macroscópicas de 3 cm no plano subfascial e ostectomia tangencial da região clavicular, sendo pedido novo exame AP que descreve em 13/11/2015 a peça como sendo constituída

macroscopicamente por uma “parte central com lesão mal delimitada com 4x2cm, em parte saliente, superfície acastanhada e esbranquiçada; superfície de corte esbranquiçada e com 0.9cm de espessura”, “a lesão dista 1cm da margem lateral mais próxima e cerca de 2mm da margem profunda”. Microscopicamente “observa-se, como no exame anterior, neoplasia fusocelular e de padrão fasciculado, como características de dermatofibrossarcoma”, “a neoplasia infiltra a hipoderme e atinge a superfície de músculo esquelético”, “não há invasão vascular”, “margens sem alterações de malignidade, mas distância de 1mm à margem profunda na área do retalho com menor espessura”. Fez vacuoterapia desde 05/11/2015 até 03/12/2015. Submetida a cirurgia de reconstrução com enxerto de pele total a 11/12/2015 ainda sem resultado da revisão do exame AP. Enxerto com evolução favorável, sem intercorrências. Na presente data a doente continua em consultas regulares no CHVNGE e sem sinais de recidiva. Todas as fotografias encontram-se no anexo.

Novos caminhos a explorar

O diagnóstico molecular desempenhará um papel cada vez mais importante na avaliação e tratamento deste tipo de neoplasias, isto porque casos com características histopatológicas semelhantes, podem ser geneticamente diferentes nas vias das tirosina-cinases. Nestes como em outros casos, o diagnóstico molecular poderá aumentar a eficácia terapêutica selecionando o fármaco mais adequado para determinado tumor. Aqui fica demonstrado também que o papel desempenhado pelo patologista será cada vez mais central no processo de tratamento.(30) O bloqueio das cinases responsáveis pelo crescimento das células tumorais pode anular a vantagem proliferativa dos tumores mas não induz muitas vezes a apoptose. Assim sendo, a combinação de um segundo agente indutor da apoptose, poderá representar um passo verdadeiramente revolucionário no desenvolvimento de uma terapêutica cada vez mais eficaz, em especial para os casos de doença metastática e/ou inoperável.

O conhecimento das causas exatas da resistência aos inibidores das cinases deverá ser encarada como uma prioridade e poderá conduzir ao desenvolvimento de terapêuticas combinadas e de novas moléculas resistentes a alterações pontuais nas cadeias de aminoácidos. (82)

No futuro os estudos deverão restringir-se a tipos cada vez mais específicos de tumores (tratamentos sub-específicos) e basear-se em seleções moleculares para que os seus resultados obtenham validade estatística e possam assim ser

extrapolados para a prática clínica, Neste contexto a utilização de técnicas de Next Generation Sequencing (NGS) para caracterização genómica, poderão revolucionar o nosso conhecimento sobre os tumores sólidos. No entanto a maior parte dos recursos têm sido canalizados para o estudo dos tumores mais prevalentes e a colaboração entre instituições torna-se neste âmbito fundamental, para que os tipos mais raros de sarcomas possam ser estudados, a fim de descrever novas mutações ou outras alterações genómicas que permitam o desenvolvimento de novas armas terapêuticas. (30, 112)

Será importante estudar e caracterizar as diferenças prognósticas entre a variante clássica e a variante FS, recorrendo a uma sistema padronizado de classificação histológica das peças, nomeadamente relativamente à percentagem de cada variante, ao índice mitótico e à presença de necrose em cada um dos tumores. (55)

Conclusão

O seu potencial de crescimento e invasão juntamente com a dificuldade no seu diagnóstico, fazem do tratamento correto e atempado do DFSP, mais valias, especialmente nos casos de áreas sensíveis ou nos casos de transformação em sarcomas de alto grau. Este caso clínico ajudou a ilustrar que de acordo com as guidelines atuais, a característica fundamental do tratamento deverá ser a avaliação histológica de todos os limites da lesão, incluindo os superficiais e profundos. Apesar das limitações inerentes à inexistência de estudos randomizados, a CMM ou uma outra técnica cirúrgica semelhante, deverá ser preferida em relação à ressecção clássica, em particular nos casos de recidiva e de doença disseminada. As guidelines da NCCN de 2016 recomendam o uso do Imatinib nos casos de recidiva que foram considerados irresecáveis, apesar da radioterapia. A Radioterapia Adjuvante é atualmente recomendada para tumores DFSP R1, com alto risco de recorrência, quando a ressecção não é possível. O diagnóstico molecular desempenhará um papel cada vez mais importante na avaliação e tratamento deste tipo de neoplasias. O conhecimento das causas exatas da resistência aos inibidores das cinases deverá ser encarada como uma prioridade, no sentido de conduzir ao desenvolvimento de novos esquemas terapêuticas.

Anexos



Imagem Intra-operatória



Imagem Intra-operatória

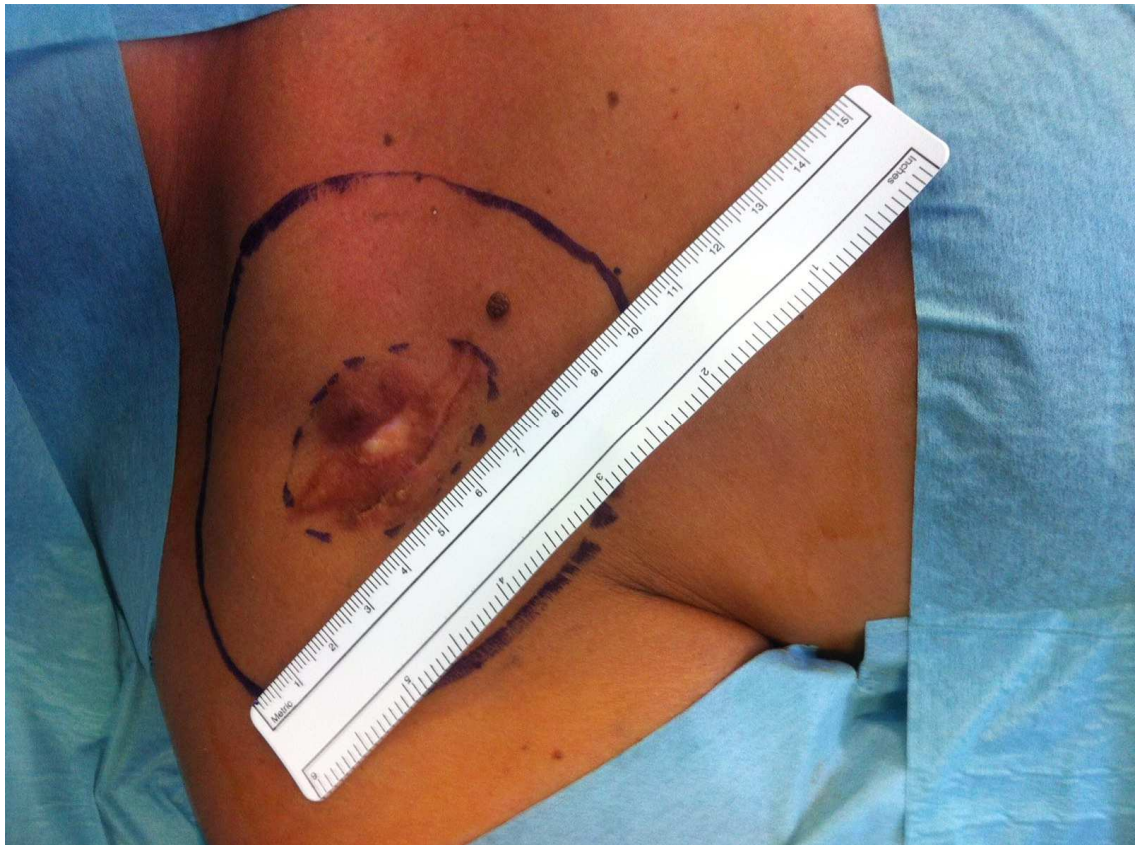


Imagem Intra-operatória



Imagem Intra-operatória

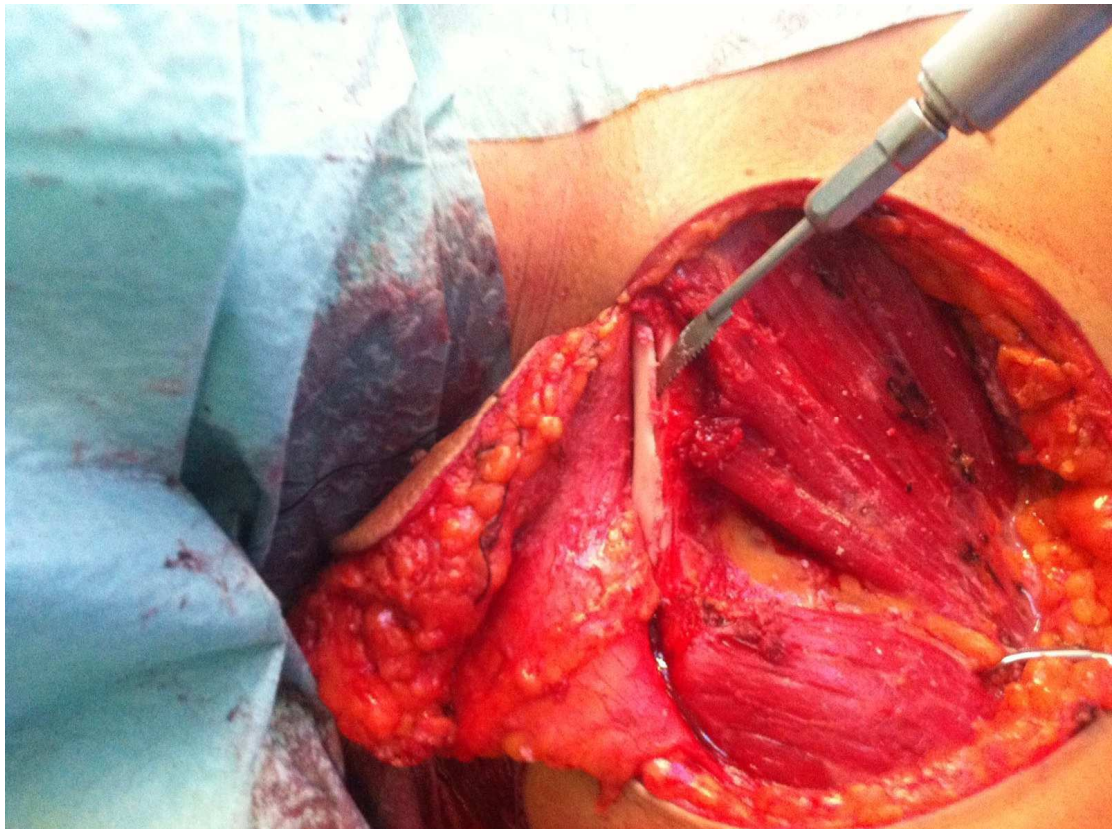


Imagem Intra-operatória - Osteotomia

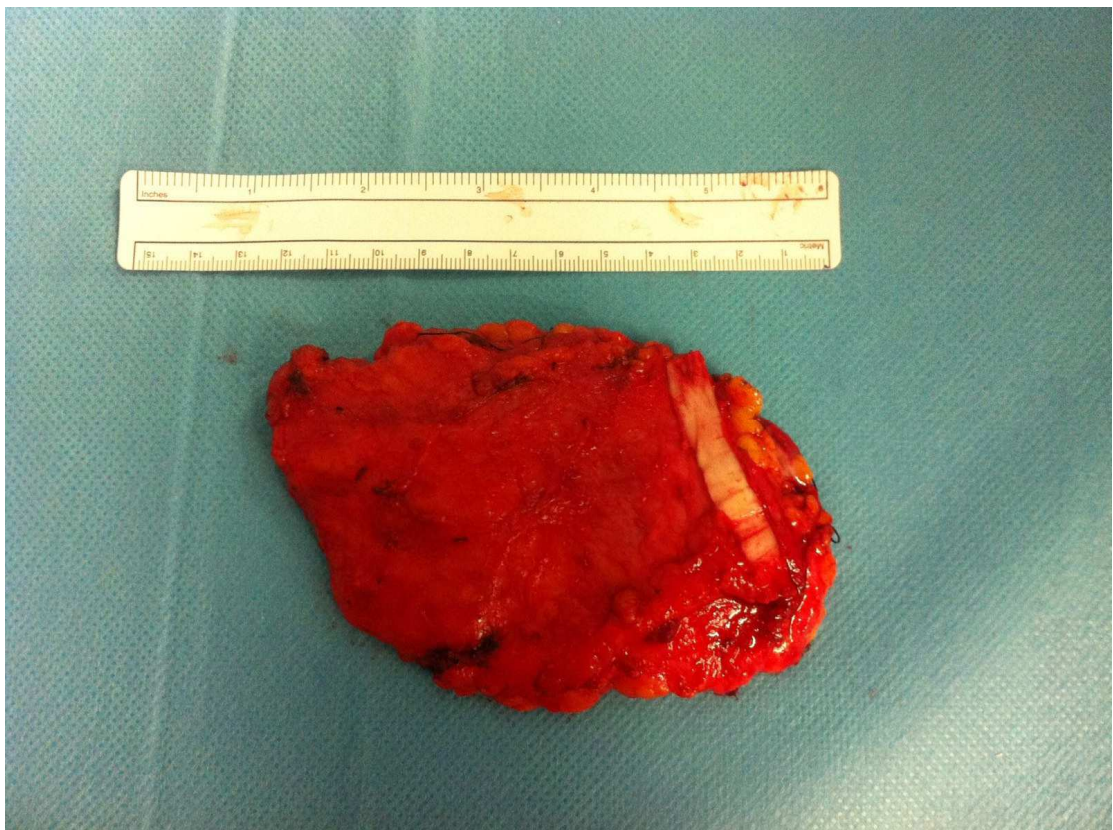


Imagem Peça Cirúrgica – vista interna



Imagem da peça cirúrgica – vista externa



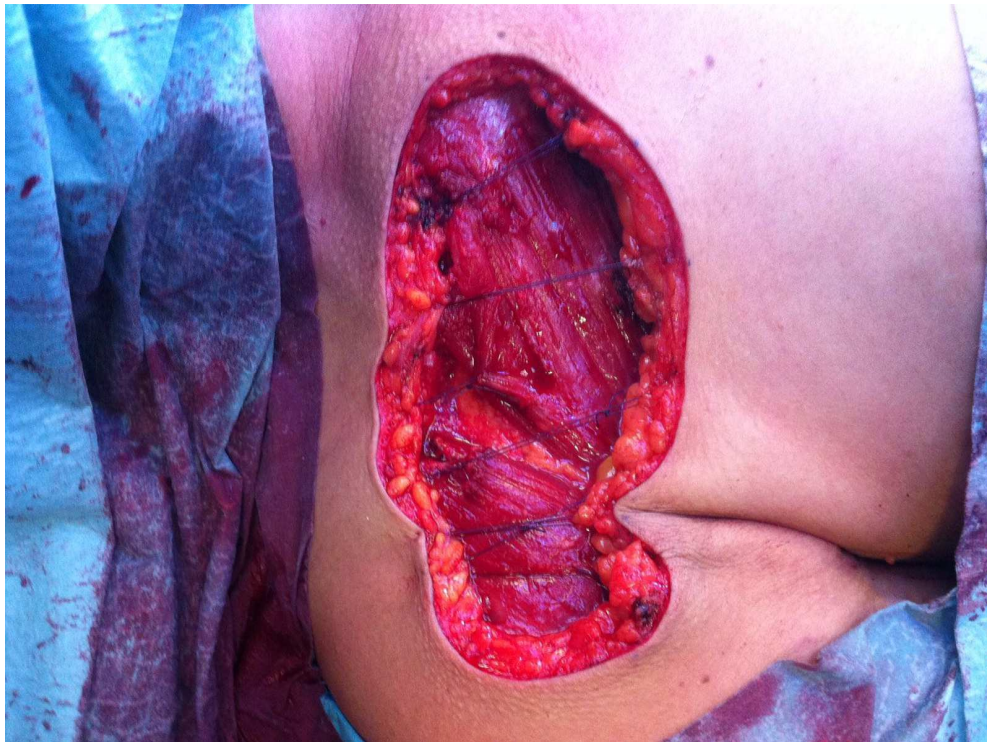


Imagem Intra-Operatória



Imagem da Cicatrização

Referências Bibliográficas

1. Gloster HM, Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(3 Pt 1):355-74; quiz 75-6.
2. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):968-73.
3. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM, et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol*. 2005;153(5):932-6.
4. Rabinowitz LG, Luchetti ME, Segura AD, Esterly NB. Acraly occurring dermatofibrosarcoma protuberans in children and adults. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994;20(10):655-9.
5. Fletcher CD, Theaker JM, Flanagan A, Krausz T. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumour): melanocytic colonization or neuroectodermal differentiation? A clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1988;13(6):631-43.
6. Reddy C, Hayward P, Thompson P, Kan A. Dermatofibrosarcoma protuberans in children. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(6):819-23.
7. Lautier R, Wolff HH, Jones RE. An immunohistochemical study of dermatofibrosarcoma protuberans supports its fibroblastic character and contradicts neuroectodermal or histiocytic components. *Am J Dermatopathol*. 1990;12(1):25-30.
8. Hashimoto K, Brownstein MH, Jakobiec FA. Dermatofibrosarcoma protuberans. A tumor with perineural and endoneural cell features. *Arch Dermatol*. 1974;110(6):874-85.
9. Fletcher C.D.M. BJA, Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification Of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed2013.
10. Barr RJ, Young EM, Jr., King DF. Non-polarizable collagen in dermatofibrosarcoma protuberans: a useful diagnostic aid [Abstract]. *J Cutan Pathol*. 1986;13(5):339-46.
11. Noujaim J, Thway K, Fisher C, Jones RL. Dermatofibrosarcoma protuberans: from translocation to targeted therapy. *Cancer Biol Med*. 2015;12(4):375-84.
12. Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer*. 1962;15:717-25.
13. Pack GT, Tabah EJ. Dermato-fibrosarcoma protuberans. A report of 39 cases [Abstract]. *AMA Arch Surg*. 1951;62(3):391-411.
14. Garcia JJ, Folpe AL. The impact of advances in molecular genetic pathology on the classification, diagnosis and treatment of selected soft tissue tumors of the head and neck. *Head Neck Pathol*. 2010;4(1):70-6.
15. Qiao J, Patel KU, Lopez-Terrada D, Fang H. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: report of a case demonstrated by detecting COL1A1-PDGFB rearrangement. *Diagn Pathol*. 2012;7:166.
16. Haycox CL, Odland PB, Olbricht SM, Piepkorn M. Immunohistochemical characterization of dermatofibrosarcoma protuberans with practical applications for diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3 Pt 1):438-44.
17. Kim HJ, Lee JY, Kim SH, Seo YJ, Lee JH, Park JK, et al. Stromelysin-3 expression in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with factor XIIIa and CD34. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):319-24.
18. Quatresooz P, Paquet P, Hermanns-Le T, Pierard GE. Molecular mapping of Factor XIIIa-enriched dendrocytes in the skin (Review). *Int J Mol Med*. 2008;22(4):403-9.
19. West RB, Harvell J, Linn SC, Liu CL, Prapong W, Hernandez-Boussard T, et al. Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(8):1063-9.

20. Lisovsky M, Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, Bhawan J, Mahalingam M. Apolipoprotein D in CD34-positive and CD34-negative cutaneous neoplasms: a useful marker in differentiating superficial acral fibromyxoma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*. 2008;21(1):31-8.
21. Martorell M, Perez-Valles A, Gozalbo F, Garcia-Garcia JA, Gutierrez J, Gaona J. Solitary fibrous tumor of the thigh with epithelioid features: a case report. *Diagn Pathol*. 2007;2:19.
22. Serra-Guillen C, Llombart B, Nagore E, Requena C, Traves V, Llorca D, et al. High immunohistochemical nestin expression is associated with greater depth of infiltration in dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 71 cases. *J Cutan Pathol*. 2013;40(10):871-8.
23. Sorkin TA, Powell BW. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(9):e269-70.
24. Lemm D, Mugge LO, Mentzel T, Hoffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(5):653-65.
25. Connelly JH, Evans HL. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic review with emphasis on fibrosarcomatous areas. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(10):921-5.
26. Wrotnowski U, Cooper PH, Shmookler BM. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(4):287-93.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. 2016 [cited 24.05.2016]. Available from: <http://www.nccn.org>.
28. Zhang L, Liu QY, Cao Y, Zhong JS, Zhang WD. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24):e1001.
29. Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P, Mentzel T, Garbe C, reuninger H. Short German guidelines: dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dtsh Dermatol Ges*. 2008;6 Suppl 1:S17-8.
30. Al-Zaid T, Somaiah N, Lazar AJ. Targeted therapies for sarcomas: new roles for the pathologist. *Histopathology*. 2014;64(1):119-33.
31. Naeem R, Lux ML, Huang SF, Naber SP, Corson JM, Fletcher JA. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22. *Am J Pathol*. 1995;147(6):1553-8.
32. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, Grosgeorge J, Minoletti F, Coindre JM, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet*. 1997;15(1):95-8.
33. Heldin CH, Ostman A, Ronnstrand L. Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1378(1):F79-113.
34. Greco A, Roccato E, Miranda C, Cleris L, Formelli F, Pierotti MA. Growth-inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A1/PDGFB rearrangement. *Int J Cancer*. 2001;92(3):354-60.
35. Greco A, Fusetti L, Villa R, Sozzi G, Minoletti F, Mauri P, et al. Transforming activity of the chimeric sequence formed by the fusion of collagen gene COL1A1 and the platelet derived growth factor b-chain gene in dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncogene*. 1998;17(10):1313-9.
36. Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(4):416-28.
37. Liu LS, Colegio OR. Molecularly targeted therapies for nonmelanoma skin cancers. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):654-65.
38. O'Brien KP, Seroussi E, Dal Cin P, Sciort R, Mandahl N, Fletcher JA, et al. Various regions within the alpha-helical domain of the COL1A1 gene are fused to the second exon of the PDGFB gene in dermatofibrosarcomas and giant-cell fibroblastomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998;23(2):187-93.

39. Wang J, Hisaoka M, Shimajiri S, Morimitsu Y, Hashimoto H. Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in dermatofibrosarcoma protuberans by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol*. 1999;8(3):113-9.
40. Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, Pietras K, Buchdunger E, Collins VP, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I α 1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res*. 1999;59(15):3719-23.
41. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):866-73.
42. Duffaud F, Le Cesne A. Imatinib in the treatment of solid tumours. *Target Oncol*. 2009;4(1):45-56.
43. Mentzel T, Scharer L, Kazakov DV, Michal M. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of eight cases. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(5):443-8.
44. Maekawa T, Jinnin M, Ohtsuki M, Ihn H. The expression levels of thrombospondin-1 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):534-8.
45. Lin N, Urabe K, Moroi Y, Uchi H, Nakahara T, Dainichi T, et al. Overexpression of phosphorylated-STAT3 and phosphorylated-ERK protein in dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Dermatol*. 2006;16(3):262-5.
46. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*. 2000;88(12):2711-20.
47. Cai H, Wang Y, Wu J, Shi Y. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical diagnoses and treatment results of 260 cases in China. *J Surg Oncol*. 2012;105(2):142-8.
48. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):436-43.
49. Abbott JJ, Erickson-Johnson M, Wang X, Nascimento AG, Oliveira AM. Gains of COL1A1-PDGFB genomic copies occur in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*. 2006;19(11):1512-8.
50. Voth H, Landsberg J, Hinz T, Wenzel J, Bieber T, Reinhard G, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1385-91.
51. Stacchiotti S, Pedetour F, Negri T, Conca E, Marrari A, Palassini E, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans-derived fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1761-72.
52. Schwab M. Oncogene amplification in solid tumors. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(4):319-25.
53. Kiuru-Kuhlefelt S, El-Rifai W, Fanburg-Smith J, Kere J, Miettinen M, Knuutila S. Concomitant DNA copy number amplification at 17q and 22q in dermatofibrosarcoma protuberans. *Cytogenet Cell Genet*. 2001;92(3-4):192-5.
54. Hoesly PM, Lowe GC, Lohse CM, Brewer JD, Lehman JS. Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):419-25.
55. Liang CA, Jambusaria-Pahlajani A, Karia PS, Elenitsas R, Zhang PD, Schmults CD. A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):781-6.

56. Ding J, Hashimoto H, Enjoji M. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. A clinicopathologic study of nine cases and a comparison with allied tumors. *Cancer*. 1989;64(3):721-9.
57. Dhir M, Crockett DG, Stevens TM, Silberstein PT, Hunter WJ, Foster JM. Neoadjuvant treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans of pancreas with Imatinib: case report and systematic review of literature. *Clin Sarcoma Res*. 2014;4:8.
58. Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. 1989;64(10):2154-61.
59. Macarenco RS, Zamolyi R, Franco MF, Nascimento AG, Abott JJ, Wang X, et al. Genomic gains of COL1A1-PDFGB occur in the histologic evolution of giant cell fibroblastoma into dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(3):260-5.
60. Craver RD, Correa H, Kao YS, Van Brunt T, Golladay ES. Aggressive giant cell fibroblastoma with a balanced 17;22 translocation. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995;80(1):20-2.
61. Loghdey MS, Varma S, Rajpara SM, Al-Rawi H, Perks G, Perkins W. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): a single-centre series of 76 patients treated by frozen-section Mohs micrographic surgery with a review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(10):1315-21.
62. Serra-Guillen C, Llombart B, Nagore E, Guillen C, Requena C, Traves V, et al. Mohs micrographic surgery in dermatofibrosarcoma protuberans allows tumour clearance with smaller margins and greater preservation of healthy tissue compared with conventional surgery: a study of 74 primary cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1303-7.
63. Foroozan M, Sei JF, Amini M, Beauchet A, Saiag P. Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):1055-63.
64. Farma JM, Ammori JB, Zager JS, Marzban SS, Bui MM, Bichakjian CK, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2112-8.
65. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer*. 2004;100(5):1008-16.
66. Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol*. 1988;154(2):167-71.
67. Matin RN, Acland KM, Williams HC. Is Mohs micrographic surgery more effective than wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans in reducing risk of local recurrence? A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):6-9.
68. Parker TL, Zitelli JA. Surgical margins for excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(2 Pt 1):233-6.
69. Nouri K, Lodha R, Jimenez G, Robins P. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: University of Miami and NYU experience. *Dermatol Surg*. 2002;28(11):1060-4; discussion 4.
70. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer*. 2004;101(1):28-38.
71. Wacker J, Khan-Durani B, Hartschuh W. Modified Mohs micrographic surgery in the therapy of dermatofibrosarcoma protuberans: analysis of 22 patients. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(4):438-44.

72. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(8):728-36.
73. Serra-Guillen C, Llombart B, Nagore E, Requena C, Traves V, Llorca D, et al. Positive margins in excised dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 58 cases treated with slow-Mohs surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(8):1012-5.
74. le Coutre P, Mologni L, Cleris L, Marchesi E, Buchdunger E, Giardini R, et al. In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(2):163-8.
75. Tomasson MH, Williams IR, Hasserjian R, Udomsakdi C, McGrath SM, Schwaller J, et al. TEL/PDGFBetaR induces hematologic malignancies in mice that respond to a specific tyrosine kinase inhibitor. *Blood.* 1999;93(5):1707-14.
76. Chin LS, Murray SF, Zitnay KM, Rami B. K252a inhibits proliferation of glioma cells by blocking platelet-derived growth factor signal transduction. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 1997;3(5):771-6.
77. Liu YC, Chen SC, Chang C, Leu CM, Hu CP. Platelet-derived growth factor is an autocrine stimulator for the growth and survival of human esophageal carcinoma cell lines. *Exp Cell Res.* 1996;228(2):206-11.
78. Funa K, Ahgren A. Characterization of platelet-derived growth factor (PDGF) action on a mouse neuroblastoma cell line, NB41, by introduction of an antisense PDGF beta-receptor RNA. *Cell Growth Differ.* 1997;8(8):861-9.
79. Kamar FG, Kairouz VF, Sabri AN. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: case report. *Clin Sarcoma Res.* 2013;3(1):5.
80. Fu Y, Kang H, Zhao H, Hu J, Zhang H, Li X, et al. Sunitinib for patients with locally advanced or distantly metastatic dermatofibrosarcoma protuberans but resistant to imatinib. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):8288-94.
81. Radaelli S, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(6):689-704.
82. Ross DM, Hughes TP. Cancer treatment with kinase inhibitors: what have we learnt from imatinib? *Br J Cancer.* 2004;90(1):12-9.
83. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, Corless CL, Apperley J, Fletcher JA, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2717-25.
84. Maki RG, Awan RA, Dixon RH, Jhanwar S, Antonescu CR. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer.* 2002;100(6):623-6.
85. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1772-9.
86. Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pfohler C, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):499-510.
87. Wang C, Luo Z, Chen J, Zheng B, Zhang R, Chen Y, et al. Target therapy of unresectable or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate: an analysis on 22 Chinese patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e773.
88. Rutkowski P, Przybyl J, Switaj T. Genetics of rare mesenchymal tumors: implications for targeted treatment in DFSP, ASPS, CCS, GCTB and PEComa. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:466-74.
89. Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Nowecki Z, Michej W, Symonides M, Ptaszynski K, et al. Treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate with or without surgical resection [Abstract]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):264-70.

90. McArthur G. Dermatofibrosarcoma protuberans: recent clinical progress. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2876-86.
91. Gooskens SL, Oranje AP, van Adrichem LN, de Waard-van der Spek FB, den Hollander JC, van de Ven CP, et al. Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(2):369-73.
92. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, Norwood TH, Mirza S, Conrad EU, et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3586-91.
93. Mizutani K, Tamada Y, Hara K, Tsuzuki T, Saeki H, Tamaki K, et al. Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient with dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):235-7.
94. Labropoulos SV, Fletcher JA, Oliveira AM, Papadopoulos S, Razis ED. Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs*. 2005;16(4):461-6.
95. Price VE, Fletcher JA, Zielenska M, Cole W, Viero S, Manson DE, et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):511-5.
96. Kasper B, Lossignol D, Gil T, Flamen P, De Saint Aubain N, Awada A. Imatinib mesylate in a patient with metastatic disease originating from a dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp. *Anticancer Drugs*. 2006;17(10):1223-5.
97. Savoia P, Ortoncelli M, Quaglino P, Bernengo MG. Imatinib mesylate in the treatment of a large unresectable dermatofibrosarcoma protuberans: a case study. *Dermatol Surg*. 2006;32(8):1097-102.
98. Mehrany K, Swanson NA, Heinrich MC, Weenig RH, Lee KK, White CR, Jr., et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy. *Dermatol Surg*. 2006;32(3):456-9.
99. Wright TI, Petersen JE. Treatment of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate, followed by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2007;33(6):741-4.
100. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*. 2001;358(9291):1421-3.
101. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, Judson I, Rodenhuis S, van der Graaf W, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):2006-11.
102. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80.
103. Breccia M, Alimena G. The metabolic consequences of imatinib mesylate: Changes on glucose, lipidic and bone metabolism. *Leuk Res*. 2009;33(7):871-5.
104. Eilers G, Czapinski JT, Mayeda M, Bahri N, Tao D, Zhu M, et al. CDKN2A/p16 Loss Implicates CDK4 as a Therapeutic Target in Imatinib-Resistant Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(6):1346-53.
105. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, Scarborough MT, Mendenhall WM. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(6):537-9.

106. Sun LM, Wang CJ, Huang CC, Leung SW, Chen HC, Fang FM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol*. 2000;57(2):175-81.
107. Castle KO, Guadagnolo BA, Tsai CJ, Feig BW, Zagars GK. Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(3):585-90.
108. Hausner RJ, Vargas-Cortes F, Alexander RW. Dermatofibrosarcoma protuberans with lymph node involvement. A case report of simultaneous occurrence with an atypical fibroxanthoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1978;114(1):88-91.
109. Hirabayashi S, Kajikawa A, Kanazawa K, Mimoto K. Dermatofibrosarcoma protuberans with regional lymph node metastasis: a case report [Abstract]. *Head Neck*. 1989;11(6):562-4.
110. Serra-Guillen C, Llombart B, Nagore E, Guillen C, Requena C, Kindem S, et al. Histologic Features Associated with Deep Invasion in Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(5):414-20.
111. Argiris A, Dardoufas C, Aroni K. Radiotherapy induced soft tissue sarcoma: an unusual case of a dermatofibrosarcoma protuberans [Abstract]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1995;7(1):59-61.
112. Verweij J, Baker LH. Future treatment of soft tissue sarcomas will be driven by histological subtype and molecular aberrations. *Eur J Cancer*. 2010;46(5):863-8.